

REC'D 15 AUG 2003

WIPO PCT

Rec'd PGT/PTC 21 DEC 2003

PCT/JP 03/08306

30.06.03

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 3月18日
Date of Application:

出願番号 特願2003-074312
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP 2003-074312]

出願人 岡田 秀親
Applicant(s): 岡田 則子

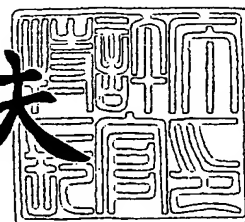
Best Available Copy

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 8月 1日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 C00668

【提出日】 平成15年 3月18日

【あて先】 特許庁長官 太田 信一郎 殿

【国際特許分類】 C12N 15/09

【請求項の数】 4

【発明者】

 【住所又は居所】 名古屋市瑞穂区中山町 1 丁目 1 0 番地 1 号エクレール桜
 山 2 0 6

 【氏名】 岡田 則子

【発明者】

 【住所又は居所】 名古屋市瑞穂区中山町 1 丁目 1 0 番地 1 号エクレール桜
 山 2 0 6

 【氏名】 岡田 秀親

【特許出願人】

 【識別番号】 593186459

 【氏名又は名称】 岡田 秀親

【特許出願人】

 【識別番号】 502282571

 【氏名又は名称】 岡田 則子

【代理人】

 【識別番号】 100083932

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 廣江 武典

 【電話番号】 058-276-2122

【選任した代理人】

【識別番号】 100121429

【弁理士】

【氏名又は名称】 宇野 健一

【電話番号】 058-276-2122

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2002-227952

【出願日】 平成14年 7月 1日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 014605

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【物件名】 包括委任状 1

【援用の表示】 平成15年3月18日提出の、包括委任状提出書に添付
のものを援用する。

【包括委任状番号】 0303037

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 活性化リンパ球を同種補体を介して溶解させるヒトIgM抗体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 活性化ヒトリンパ球などを同種のヒト補体を介して溶解させることを特徴とするHIV感染細胞に反応するヒトIgMモノクローナル抗体。

【請求項 2】 HIV感染細胞に反応するヒトIgMモノクローナル抗体を用いて、異常活性化リンパ球を溶解排除することにより、Tリンパ球の過剰反応に起因する移植拒絶反応や自己免疫病態の治療することを特徴とする免疫抑制剤及びHIV治療剤。

【請求項 3】 HIV感染細胞に反応するヒトIgMモノクローナル抗体がH鎖の可変領域の核酸配列が配列番号 1 の核酸配列を有する9F11であることを特徴とする請求項 1 または 2 のいずれかに記載のヒトIgMモノクローナル抗体。

【請求項 4】 HIV感染細胞に反応するヒトIgMモノクローナル抗体のL鎖の可変領域の核酸配列が配列番号 2 の核酸配列を有する9F11抗体であることを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれかに記載のヒトIgMモノクローナル抗体。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、活性化リンパ球の分化抗原に反応し活性化リンパ球を同種のヒト補体を介して溶解させるHIV感染細胞に反応するヒトIgMモノクローナル抗体とそれを含有する自己免疫病態の治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

膠原病、自己免疫疾患、臓器移植拒否反応などにおける生体の免疫反応を制御するためにサイクロスポリン、FK506など種々の免疫抑制剤が開発されている。しかし、前記のような免疫抑制剤は免疫担当細胞以外にも働くため、副作用への配慮が必要である。

【0003】

一方、標的とする細胞に特異的に反応する抗体を用いるために種々の検討が行

われている。例えば、抗体が反応した標的細胞には補体が反応して細胞を溶解することが期待される。しかし、ヒトの細胞膜の上には、種特異的補体制御膜因子群（DAF, Decay accelerating factor; MCP, Membrane cofactor protein; HRF20, 20kDa Homologous restriction factorなど）が存在し、同種のヒト補体の反応を防ぐために、補体反応を介した細胞溶解反応を起こさない。

【 0 0 0 4 】

一方、HIV感染細胞に反応するヒト血清中のIgM抗体は、HIV感染細胞を補体制御膜因子群に打ち勝ってヒト補体を介した細胞溶解反応起こせることを発見した。HIV感染により発現が高まるGM2やGg4などのガングリオシドに対するIgM抗体がそのような作用を発揮することを報告した（特許文献1）。

【 0 0 0 5 】

ガングリオシドのGM2に対するヒトIgMモノクローナル抗体としては、EBウイルスで不死化したヒトBリンパ芽球株が産生するL55が報告されており、このヒトIgMモノクローナル抗体を作用させたHIV感染細胞はヒト補体の反応を介して細胞溶解を起こすことがわかった。

【 0 0 0 6 】

【特許文献1】 特開平9-227409（第2頁段落「0009」）

【 0 0 0 7 】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、活性化リンパ球に特異的に反応し同種補体を介した細胞溶解を誘導するヒトIgMモノクローナル抗体を含有する免疫反応制御治療剤等を提供することにある。

【 0 0 0 8 】

【課題を解決するための手段】

上記課題を解決するために、鋭意研究を重ねた結果、本発明は上記課題を解決するために、活性化ヒトリンパ球などを同種のヒト補体を介して溶解させることを特徴とするHIV感染細胞に反応するヒトIgMモノクローナル抗体を提供する。

【 0 0 0 9 】

また、本発明は課題を解決するために、HIV感染細胞に反応するヒトIgMモノク

ローナル抗体を用いて、活性化リンパ球を溶解排除することにより、Tリンパ球の過剰反応に起因する移植拒絶反応や自己免疫病態の治療することを特徴とするHIV治療剤を提供する。

【0010】

さらに、本発明は課題を解決するために、HIV感染細胞に反応するヒトIgMモノクローナル抗体がH鎖の可変領域の核酸配列が配列番号1の核酸配列を有する9F11であることを特徴とする請求項1または2のいずれかに記載のヒトIgMモノクローナル抗体を提供する。

【0011】

さらに、本発明は課題を解決するために、HIV感染細胞に反応するヒトIgMモノクローナル抗体のL鎖の可変領域の核酸配列が配列番号2の核酸配列を有する9F11抗体であることを特徴とする請求項1から3のいずれかに記載のヒトIgMモノクローナル抗体を提供する。

【0012】

【発明の実施の態様】

以下、本発明を実施例により詳細に説明するが、本発明の技術的範囲はかかる実施例により何ら制限されるものではない。

【0013】

本発明者らは、ヒトの免疫グロブリンに関する遺伝子を含む染色体を導入したキリンビール社製のマウス（TCマウス：trans-chromosome mouse）にHIV感染細胞を免疫して、HIV感染細胞に反応するヒト抗体を産生するマウスをえた。この免疫マウスの脾細胞をマウス骨髄腫細胞株と融合させてハイブリドーマを定法に従って作成し、そのハイブリドーマの中からHIV感染細胞に反応して、ヒト補体の存在下で感染細胞を溶解させるモノクローナル抗体を産生するクローンを選び出した。そのハイブリドーマクローンを9F11細胞株と命名した。9F11細胞株が産生する抗体である9F11抗体はヒト μ 鎖とヒト κ 鎖からなるヒトIgMモノクローナル抗体であった。9F11抗体はHIV感染細胞に反応してヒト補体を介して細胞溶解反応を起こしたが、非感染リンパ球でもリンパ球が活性化したものに対しても同様な溶解反応を起した。したがって、HIV感染細胞への反応はHIV感染によりある

種の活性化状態になり、9F11に反応する抗原（9F11抗原）が分化抗原として発現するためにHIV感染細胞もヒト補体を介して溶解したと理解できた。すなわち9F11抗原はリンパ球が活性化したときに発現する分化抗原であり、それに反応して補体を介した溶解反応を誘導する9F11抗体は活性化リンパ球を特異的に補体を介して溶解する。そこで、9F11抗体を含有する治療剤が活性化リンパ球を抑制する治療法に活用できることが明らかとなり、本発明を完成するに至った。

【0014】

9F11抗体をコードする κ 鎖及び μ 鎖それぞれにおける可変領域の遺伝子の塩基配列についての解析結果は、表1に示すごとくである。定常領域については、既報の塩基配列とほぼ同様である。

【0015】

(表1)

μ 鎖可変領域の塩基配列:

GCTGAATTCTGGCTGACCAGGGCAGTCACCAGAGCTCCAGACAATGTCTGTCTCCTTCCTCATCTTCCTGCC
CGTGCTGGGCCTCCCATGGGGTGTCTGTACAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGTCCAGGACTGGTGAAGCC
CGCGCAGACCCTCTCACTCACCTGTGCCATCTCCGGGGACAGTGTCTCTAGCAACAGTGCTACTTGAACTG
GATCAGGCAGTCCCCATTGAGAGGCCTTGAGTGGCTGGGAAGGACATACTACAGGTCCAAGTGGTATAATGA
TTATGCAGTATCTGTGAAAAGTCGAATAACCATCAACCCAGACACATCCAAGAACCAGTTCTCCCTGCAGCT
GAACTCTGTGACTCCCGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCAAGAGAGAATTACTATGGTTCCGGGAGGTA
CAACTGGTTTCGACCCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA

κ 鎖可変領域の塩基配列:

TGTCAGGACACAGCATGGACATGAGGGTCCCCGCTCAGCTCCTGGGGCTCCTGTGCTCTGGTTCCCAGGTT
CCAGATGCGACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA
CTTGTCGGGCGAGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAGCCCCCTAAGC
TCCTGATCTATGATGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAG
ATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTT
TCCCTCTCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

【0016】

本発明の活性化リンパ球に特異的に反応し、同種補体を介した細胞溶解を誘導するヒトIgMモノクローナル抗体を含有する免疫反応制御治療剤等に利用するための組成物は、生理学的なキャリアと組み合わせることによって得ることができる。生理学的に受容可能なキャリアは当該分野で周知であり、そして生理学的緩衝化食塩水もしくは他の緩衝作用を有する水溶液、又は溶媒、あるいはグリコール、グリセロール、油（例えば、オリーブ油）、又は注射可能な有機エステルのような溶剤を含む。生理学的に受容可能なキャリアはペプチドを安定化させるか、吸収を増大させる化合物をも含む。このような生理学的に受容可能な化合物は、例えば、グルコース、スクロース、又はデキストラン等の糖類、アスコルビン酸、又はグルタチオン等の抗酸化剤、キレート剤、アルブミン等のタンパク質、あるいは他の安定化剤、又は賦形剤を含む。また、サイクロスポリン、FK506など種々の免疫抑制剤等の他の免疫抑制剤を添加することも可能である。生理学的に受容可能なキャリアの選択は、投与経路、対象疾患によりそれぞれに組み合わせることができる。

【0017】

【実施例1】9F11抗体の特異性

被験細胞を $1 \times 10^6/\text{ml}$ の濃度に培養液中に浮遊し、これに $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ の9F11抗体を等容量加えて30分間反応後、被験細胞を洗浄して、結合した9F11を蛍光標識した抗ヒトIgM抗体で染色し、これをフローサイトメトリーにかけて解析した。その結果、ヒトT細胞株であるMOLT-4細胞は染色されないが、HIV-1のIIIB株等を感じさせると強く染色され、9F11抗原が発現することがわかった。しかし、HIV-1が感染していなくても、前赤芽球（Megakaryocyte）系細胞株であるU937は染色された（図1）。そこで、9F11抗原は分化抗原である可能性があると考え、末梢血液細胞、末梢血リンパ球、末梢血リンパ球にフィトヘモアグルチニン（PHA）を添加して3日間培養した活性化リンパ球などについても検討を行った。末梢血液細胞と未刺激の末梢血リンパ球では染色性は認められなかったが、PHAで刺激した活性化Tリンパ球では強い染色性が認められ、9F11抗原は活性化Tリンパ球に発

現してくる分化抗原であることが明らかとなった（図2）。

【0018】

【実施例2】9F11抗体による補体介在性細胞障害反応

被検細胞を予め放射性同位元素の ^{51}Cr で標識しておき、この標識被験細胞（ $5 \times 10^5/\text{ml}$ の濃度に培養液中に浮遊） $40 \mu\text{l}$ に、種々の濃度の9F11抗体 $40 \mu\text{l}$ と $20 \mu\text{l}$ のヒト新鮮血清（補体血清）を加えてマイクロタイタープレート上にて4時間反応させた。反応後、プレートを遠心して細胞を沈下させ、細胞溶解によって上清中に放出された ^{51}Cr の放射能活性を、細胞溶解反応の指標として測定した。U937細胞、MOLT-4/IIIB（HIV-1を感染したMOLT-4細胞）及び、PHAで活性化した末梢血由来リンパ芽球など、9F11抗原を発現している細胞は $2 \mu\text{g}/\text{ml}$ の9F11が存在すると補体を介した細胞溶解を起こした。これに対し、ヒト血清を 56°C で加熱しておいた非働化血清を用いたときには細胞溶解は起こらず、9F11による細胞溶解反応にはヒト補体反応が不可欠であった（図3）。

【0019】

【実施例3】抗体の遺伝子工学的手法を用いた再構築の方法例

表1に示した9F11抗体可変領域の塩基配列を基にすれば以下に示したshot-gun ligation method (Grundstrom, T. et al. Nucleic Acid Res. 13, 3305-3316 (1985))等の遺伝子工学的手法を用いて9F11抗体を産生する細胞株を樹立することができる。

【0020】

表記の塩基配列を翻訳し、9F11抗体の可変領域のアミノ配列を得る。9F11抗体可変領域のアミノ酸配列をコードする塩基配列はオリジナルの9F11抗体可変領域の塩基配列に加えてその使用コドンを変化させることにより、表2に示すように多種存在する。それらの中からオリゴヌクレオチドとして化学合成可能な適当な長さ毎に、ある種の制限酵素認識断片を持つものを選び出した（表2）。

【0021】

（表2）9F11抗体のアミノ酸配列と同等のアミノ酸をコードするcDNAの一例

1

M S V S F L I F L P V L G L P W G V L S
 ATA TCT GTT TCT TTT TTA ATT TTT TTA CCT GTT TTA GGT TTA CCT TGA GGT GTT TTA TCT
 ATG TCC GTC TCC TTC TTG ATC TTC TTG CCC GTC TTG GGC TTG CCC TGG GGC GTC TTG TCC
 TCA GTA TCA CTT CTT CCA GTA CTT GGA CTT CCA GGA GTA CTT TCA
 TCG GTG TCG CTC CTC CCG GTG CTC GGG CTC CCG GGG GTG CTC TCG
 AGT AGT CTA CTA CTA CTA CTA AGT
 AGC AGC CTG CTG CTG CTG CTG AGC

21

Q V Q L Q Q S G P G L V K P A Q T L S L
 CAA GTT CAA TTA CAA CAA TCT GGT CCT GGT TTA GTT AAA CCT GCT CAA ACT TTA TCT TTA
 CAG GTC CAG TTG CAG CAG TCC GGC CCC GGC TTG GTC AAG CCC GCC CAG ACC TTG TCC TTG
 GTA CTT TCA GGA CCA GGA CTT GTA CCA GCA ACA CTT TCA CTT
 GTG CTC TCG GGG CCG GGG CTC GTG CCG GCG ACG CTC TCG CTC
 CTA AGT CTA CTA AGT CTA
 CTG AGC CTG CTG AGC CTG

41

T C A I S G D S V S S N S A T W N W I R
 ACT TGT GCT ATT TCT GGT GAT TCT GTT TCT TCT AAT TCT GCT ACT TGA AAT TGA ATT CGT
 ACC TGC GCC ATC TCC GGC GAC TCC GTC TCC TCC AAC TCC GCC ACC TGG AAC TGG ATC CGC
 ACA GCA TCA GGA TCA GTA TCA TCA TCA GCA ACA CGA
 ACG GCG TCG GGG TCG GTG TCG TCG TCG GCG ACG CGG
 AGT AGT AGT AGT AGT
 AGC AGC AGC AGC AGC

61

Q S P L R G L E W L G R T Y Y R S K W Y

CAA TCT CCT TTA CGT GGT TTA GAA TGA TTA GGT CGT ACT TAT TAT CGT TCT AAA TGA TAT

CAG TCC CCC TTG CGC GGC TTG GAG TGG TTG GGC CGC ACC TAC TAC CGC TCC AAG TGG TAC

TCA CCA CTT CGA GGA CTT

CTT GGA CGA ACA

CGA TCA

TCG CCG CTC CGG GGG CTC

CTC GGG CGG ACG

CGG TCG

AGT CTA

CTA

CTA

AGT

AGC CTG

CTG

CTG

AGC

81

N D Y A V S V K S R I T I N P D T S K N

AAT GAT TAT GCT GTT TCT GTT AAA TCT CGT ATT ACT ATT AAT CCT GAT ACT TCT AAA AAT

AAC GAC TAC GCC GTC TCC GTC AAG TCC CGC ATC ACC ATC AAC CCC GAC ACC TCC AAG AAC

GCA GTA TCA GTA

TCA CGA

ACA

CCA

ACA TCA

GCG GTG TCG GTG

TCG CGG

ACG

CCG

ACG TCG

AGT

AGT

AGT

AGC

AGC

AGC

101

Q F S L Q L N S V T P E D T A V Y Y C A

CAA TTT TCT TTA CAA TTA AAT TCT GTT ACT CCT GAA GAT ACT GCT GTT TAT TAT TGT GCT

CAG TTC TCC TTG CAG TTG AAC TCC GTC ACC CCC GAG GAC ACC GCC GTC TAC TAC TGC GCC

TCA CTT

CTT

TCA GTA ACA CCA

ACA GCA GTA

GCA

TCG CTC

CTC

TCG GTG ACG CCG

ACG GCG GTG

GCG

AGT CTA

CTA

AGT

AGC CTG

CTG

AGC

121

R E N Y Y G S G R Y N W F D P W G Q G T
 CGT GAA AAT TAT TAT GGT TCT GGT CGT TAT AAT TGA TTT GAT CCT TGA GGT CAA GGT ACT
 CGC GAG AAC TAC TAC GGC TCC GGC CGC TAC AAC TGG TTC GAC CCC TGG GGC CAG GGC ACC
 CGA GGA TCA GGA CGA CCA GGA GGA ACA
 CGG GGG TCG GGG CGG CCG GGG GGG ACG
 AGT
 AGC

141

L V T V S S
 TTA GTT ACT GTT TCT TCT
 TTG GTC ACC GTC TCC TCC
 CTT GTA ACA GTA TCA TCA
 CTC GTG ACG GTG TCG TCG
 CTA AGT AGT
 CTG AGC AGC

【0022】

制限酵素認識断片ごとに区切られた塩基配列を基にオリゴヌクレオチドを化学合成した。合成したオリゴヌクレオチドを順次それぞれの制限酵素で消化後、ライゲーションしていくことにより9F11抗体可変領域のアミノ酸配列をコードする塩基配列全長を得た。H鎖、L鎖とも同様に得られた9F11抗体可変領域のcDNA断片（それぞれ rV_{μ} 9F11, rV_{κ} 9F11）をキメラ抗体作成法と同様にヒトIgM抗体H鎖、L鎖の定常領域遺伝子配列（ C_{μ} , C_{κ} ）を有するベクターに組み込みリコンビナント9F11 μ 鎖, κ 鎖発現プラスミド（それぞれ rV_{μ} 9F11- C_{μ} , rV_{κ} 9F11- C_{κ} ）を得た（図4）。

【0023】

【実施例4】リコンビナント抗体の発現

この再構成9F11抗体遺伝子発現プラスミドによって得られる抗体活性をCOS7細胞（ATCC CRL 1651）における一時発現系で検討した。これら2種のプラスミド（ rV_{μ} 9F11- C_{μ} , rV_{κ} 9F11- C_{κ} ）とヒトIgM抗体J鎖発現プラスミド（ C_j ）を混

合物をGIBCO社製リポフェクトアミン試薬を用いプロトコールどおりに遺伝子導入した。その後通常培養条件下で2日間培養を続け遺伝子導入細胞の培養上清を回収した。培養上清を抗ヒト μ 抗体、抗ヒト κ 抗体を用いたサンドイッチELISAにかけ、培養上清中に存在するリコンビナント9F11抗体を確認した。またこの培養上清を用いてU937細胞、MOLT-4細胞およびU937細胞にHIV-1のIIIB株を感染させたU937/IIIB、MOLT-4/IIIBなどを用いてFACS解析を行い同様の特異性を示す抗体であることを確認した。更に蛍光標識した基の9F11抗体とこの培養上清を同時にU937/IIIB、MOLT-4/IIIBに作用させる競合阻害試験によりリコンビナント9F11抗体の活性を確認した。

【0024】

したがって、表1に示された9F11抗体の μ 鎖、 κ 鎖可変領域の塩基配列が抗HIV活性を担う極めて重要な領域であることが確認された。

【0025】

この結果から、これらの μ 鎖可変領域の塩基配列、及び κ 鎖可変領域の塩基配列をコードする遺伝子はリコンビナント抗HIV抗体を作成するにあたり極めて有用な遺伝子であることが確認された。

【0026】

【発明の効果】

活性化リンパ球に発現する分化抗原に対する本発明のヒトIgMモノクローナル抗体は、活性化リンパ球を補体反応を介して溶解する機能を発揮するので、体内で異常に活性化したリンパ球を制御する治療剤として活用することが出来る。また、リコンビナント抗HIV抗体を作成するにあたり極めて有用な μ 鎖可変領域の塩基配列、及び κ 鎖可変領域の塩基配列をコードする遺伝子を提供する。

【図面の簡単な説明】

【図1】9F11抗体の特異性を示す図面である。

フローサイトメトリー法で解析した結果、非感染細胞は9F11抗体で染色されずHIV感染細胞が染色されていることを示す。

【図2】9F11抗体の末梢血リンパ球への特異性を示す図面である。

9F11抗体は通常の末梢血リンパ球には反応しないが、PHA刺激で活性化したリン

パ球には反応したことを示す。(PBL: 末梢血リンパ球)

【図3】 9F11抗体による補体介在性細胞障害性反応を示す図面である。

(A) HIV-1感染細胞MOLT-4/IIIBに9F11抗体 $2\mu\text{g/ml}$ と新鮮ヒト血清(補体成分含有)を添加後4時間でのほとんどの細胞が死滅している。また、血清を添加しなかった場合や、非感染細胞MOLT-4に対しては全く影響がなかったことを示す。

(B) PHAを用いて末梢血リンパ球を活性化すると9F11抗原が誘導され、HIV-1感染細胞と同等に9F11抗体と補体による細胞障害を受けるようになることを示す。

(FHS: 新鮮ヒト血清(補体ソースとして使用) PHA: リンパ球活性化試薬
% 51 C release = 死細胞率 PBMC: 末梢血リンパ球)

【図4】 9F11 μ 鎖発現プラスミド構築模式図を示す。

【0014】

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Noriko, Okada

Hidechika, Okada

<120> Human IgM monoclonal antibody that induce apoptosis of HIV infected cells.

<130> T-070102-3

<150> 2002-227953

<151> 2002-07-01

<160> 2

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1
<211> 404
<212> DNA
<213> Unknown

<220>

<223> variable region of human k-chain

<220>

<221> V-region

<222> (1)..(404)

<223>

<400> 1

ctcagtcagg acacagcatg gacatgaggg tccctgctca gtccttggga ctcctgctgc	60
tctggctccc agataccaga tgtgacatcc agatgaccca gtctccatcc tccctgtctg	120
catctgtagg agacagagtc accatcactt gccgggagag tcagggcatt agcaattatt	180
tagcctggta tcagcagaaa ccagggaag ttctaaact cctgatctat gctgcatcca	240
ctttgcaatc aggggtccca tctcggttca gcggcagtgg atctgggaca gatttcactc	300

tcaccatcag cagcctgcag cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcaa aagtataaca 360

gtgccccgta cacttttggc caggggacca agctggagat caaa 404

<210> 2

<211> 470

<212> DNA

<213> Unknown

<220>

<223> variable region of human m-chain

<220>

<221> V-region

<222> (1)..(470)

<223>

<400> 2

tgccctggat tccaaggcct atccacttgg tgatcagcac tgagcaccga ggattcacca 60

tggaactggg gctccgctgg gttttccttg ttgctatttt agaaggtgtc cagtgtgagg 120

tgcagctggg ggagtctggg ggaggcctgg tcaagcctgg ggggtccctg agactctcct 180

gtgcagcctc tggattcacc ttcagtactt atagcatgaa ctgggtccgc caggctccag 240

ggaaggggct ggagtgggtc tcatccatta gtagtagtag tagttacata tactacgcag 300

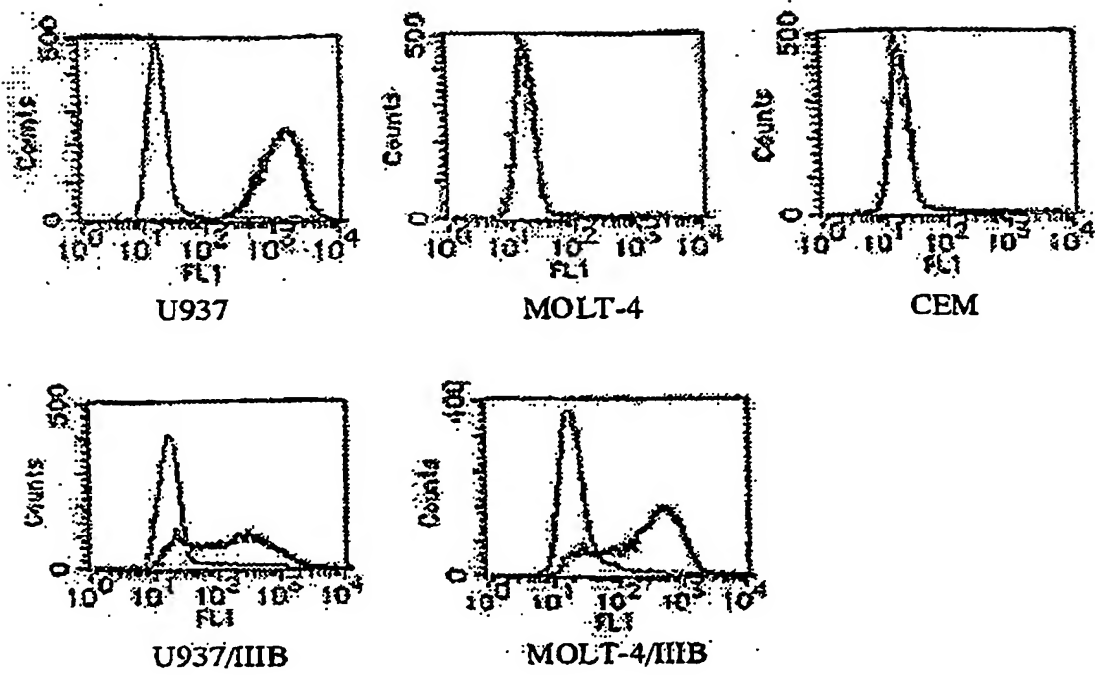
actcagtgaa gggccgattc accatctcca gagacaacgc caagaactca ctgtatctgc 360

aaatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ctgtgtatta ctgtgcgaga gatctcctta 420

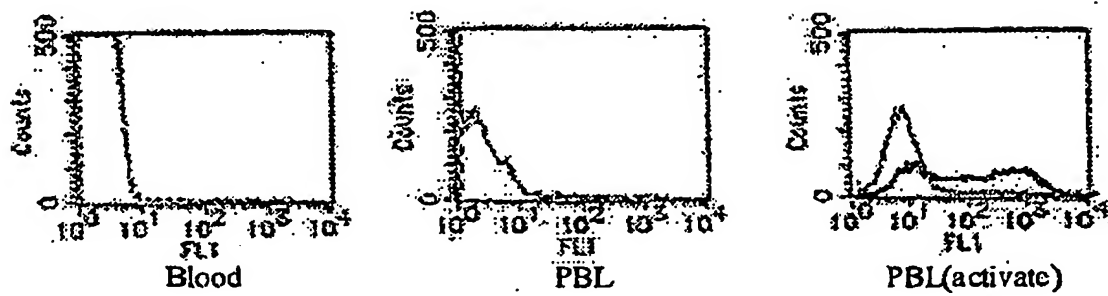
tagcagtggc tggccactgg ggccagggaa ccctgggtcac cgtctcctca 470

【書類名】 図面

【図 1】

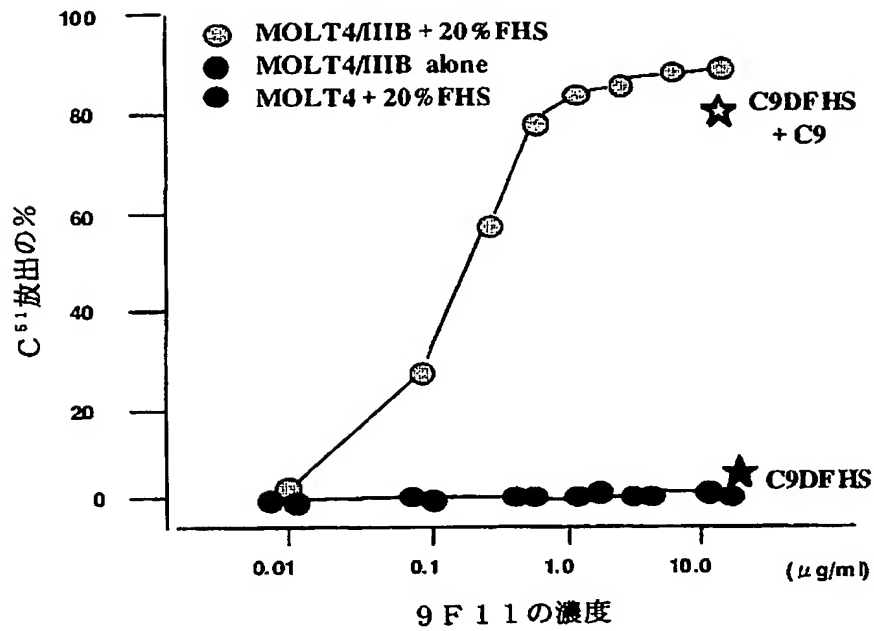


【図 2】

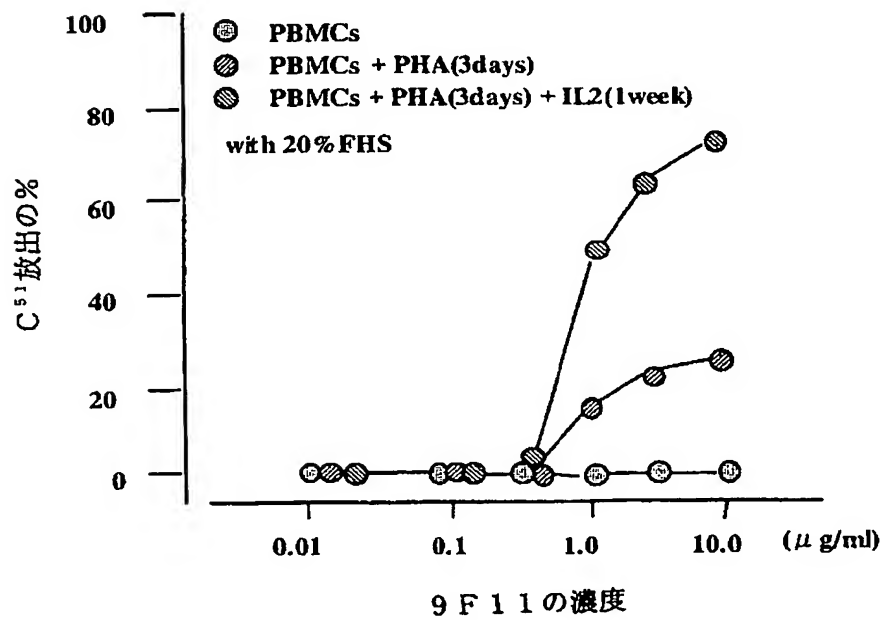


【図 3】

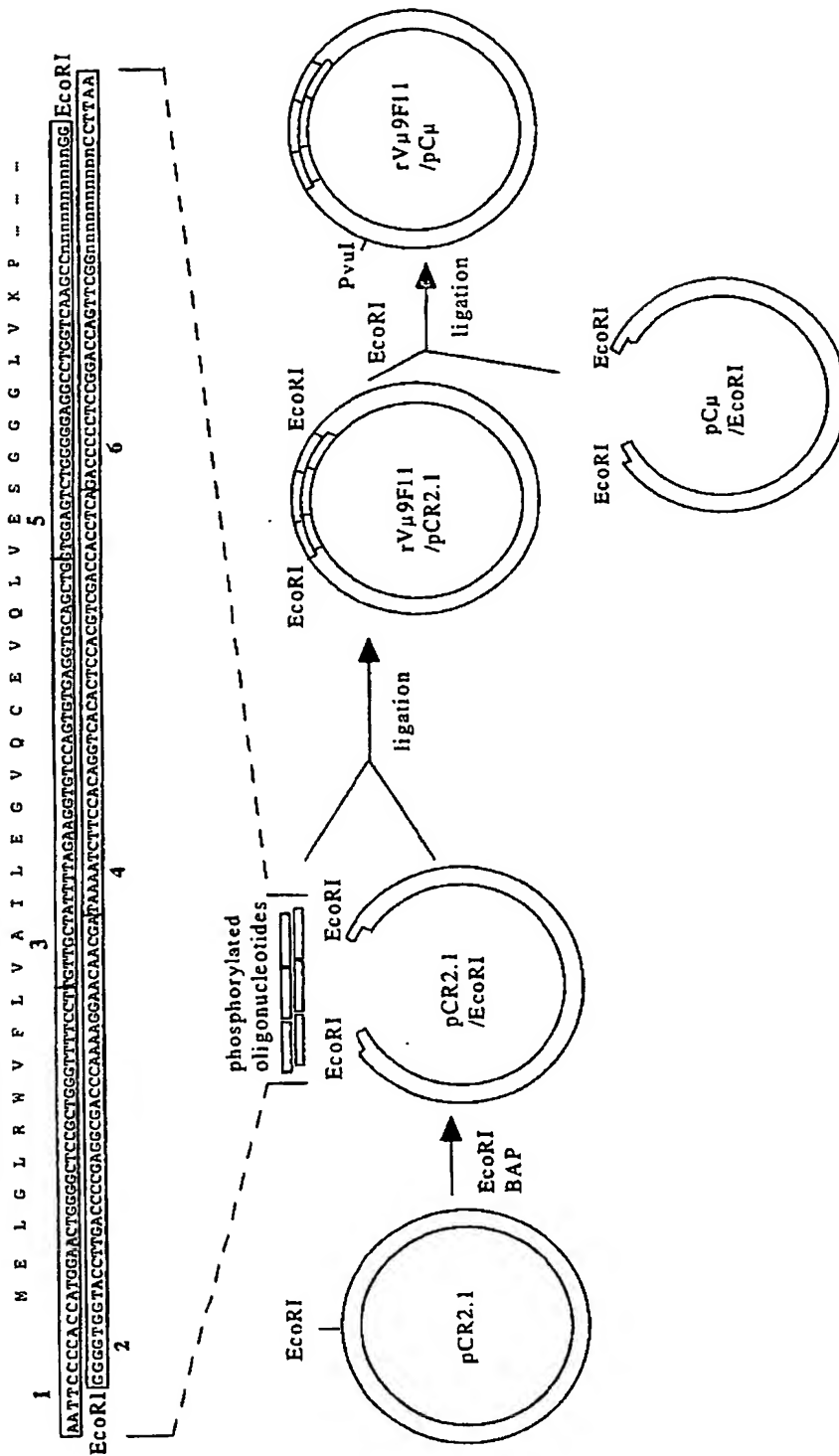
(A)



(B)



【図 4】



【書類名】 要約書**【要約】**

【解決する課題】 活性化リンパ球を補体を介して制御するヒトIgM抗体および該ヒトIgM抗体を有効成分とする免疫反応制御剤等を提供する。

【課題を解決する手段】 免疫グロブリンの遺伝子に関わるヒト染色体を導入したマウスにHIV感染培養細胞を免疫した動物の脾細胞をマウス骨髓腫細胞と融合してハイブリドーマを作成し、クローニングしたハイブリドーマで、活性化リンパ球の分化抗原に反応して補体存在下で細胞溶解を起こすヒトIgMモノクローナル抗体を産生する細胞株を得た。

【選択図】 なし

特願 2003-074312

出願人履歴情報

識別番号

[593186459]

1. 変更年月日

1993年10月 7日

[変更理由]

新規登録

住 所

福岡県福岡市城南区干隈1丁目5番1号

氏 名

岡田 秀親

2. 変更年月日

1996年 3月29日

[変更理由]

住所変更

住 所

愛知県名古屋市瑞穂区中山町1丁目10番1号 エクレール桜

山206号

氏 名

岡田 秀親

特願 2003-074312

出願人履歴情報

識別番号

[502282571]

1. 変更年月日

2002年 7月 1日

[変更理由]

新規登録

住 所

愛知県名古屋市瑞穂区中山町1丁目10番地1号 エクレール

桜山206

氏 名

岡田 則子

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.